

学位論文の要約

Effect of repaglinide, administered two or three times daily for 3 months, on glycaemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus

(日本人 2 型糖尿病患者におけるレパグリニド 1 日 2 回および
3 回投与した際の血糖コントロール改善効果)

Hiroshi Kamiyama

神山 博史

Endocrinology and Metabolism

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 ゲノム・分子診断治療医科学専攻

分子内分泌・糖尿病内科学

(Doctoral Supervisor: Yasuo Terauchi, Professor)

(指導教員: 寺内 康夫 教授)

学位論文の要約

Effect of repaglinide, administered two or three times daily for 3 months, on glycaemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus

(日本人 2 型糖尿病患者におけるレパグリニド 1 日 2 回および
3 回投与した際の血糖コントロール改善効果)

<http://imr.sagepub.com/content/42/5/1150.long>

[背景・目的]

日本人 2 型糖尿病患者では、欧米人に比べインスリン抵抗性よりもインスリン分泌低下の寄与が大きい(Taniguchi A et al.,1992; Welch S et al., 1990). このため、SU 薬、グリニド薬等のインスリン分泌系薬剤の有効性が高く、欧米人に比べ低用量で同等の有効性が得られる。

たとえば、米国では、未治療あるいは HbA1c8%未満の患者に対するレパグリニドの開始量は 0.5mg/回、HbA1c8%超では 1-2mg/回、1 日最大投与量は 16mg である(Novo Nordisk Inc. Prandin(package insert). Version12., 2011). 一方、本邦では開始量が 0.25mg/回、1 日最大投与量が 3mg/日で米国とは 5 倍以上の差がある。

本邦においてレパグリニドは 2011 年(平成 23 年)、欧米に 10 年以上遅れて上市された。その血中半減期は約 0.8 時間、作用時間は約 4 時間と SU 薬に比べ短く、SU 薬と比べ低血糖(遷延性低血糖)や体重増加が少ない。このため、食後高血糖が主たる治療ターゲットである軽症 2 型糖尿病患者に対してはレパグリニドが有効と考えられるが、用量差が大きい欧米人の知見を日本人に適応することができず、あらためて日本人 2 型糖尿病患者を対象とした検討が求められる。

レパグリニド投与時において懸念されることは、 α -グルコシダーゼ阻害薬と同様に 1 日 3 回食直前内服を要するため、服薬アドヒアランスの低下がおこりやすいことである。

欧米人 2 型糖尿病患者を対象としたレパグリニド／メトホルミンの合剤を用いた検討では、1 日 2 回内服する群は 3 回内服する群と同等の血糖コントロール改善効果を有したとの報告がある(Raskin P et al., 2009). したがって、日本人 2 型糖尿病患者において、レパグリニド 1 日 2 回投与が 3 回投与と同等の血糖コントロール改善効果を有することが確認できれば、服薬アドヒアランスの向上が期待できると考えられることから以下の検討を計画した。

[対象と方法]

食事・運動療法のみ、あるいはSU薬、グリニド薬以外による内服治療が行われている日本人成人2型糖尿病患者を対象とし、1日2回内服群(A群)、3回内服群(B群)へ無作為に割付け、A群ではレパグリニド1回0.25mgを朝夕食直前に、B群では1日3回各食直前に内服するよう指示した。内服開始時より3カ月間BMI、HbA1c、Glycoalbumin (GA)、1, 5-anhydroglucitol (1, 5-AG) および服薬アドヒアランス(残薬数の確認)、低血糖等有害事象をチェックし結果につきITT解析を行った。

[結果]

43名がエントリーし、A群に22名、B群に21名が割りつけられた。各群の開始時平均年齢は、それぞれ、 62.2 ± 11.5 , 59.9 ± 13.3 歳、男/女 14/8, 8/13 人、BMI 24.4 ± 4.5 , 24.1 ± 4.3 kg/m², 罹病期間 8.1 ± 7.8 , 5.8 ± 3.9 年であった。(平均値±標準偏差)

両群とも群内比較において開始時と比べ1, 2, 3か月目においてHbA1c(2回群:7.62%→6.86%, 3回群 7.74%→7.04%)およびGAは有意に改善した(図1, 2)。なお、どの時点においても2群間でのHbA1c, GAの統計学的有意差を認めなかった。開始時に比べ3ヶ月目の1, 5-AGはB群でのみ有意に増加していた。重篤な低血糖やその他の有害事象を認めなかった。また、どの時点のBMIも群間差を認めなかった。

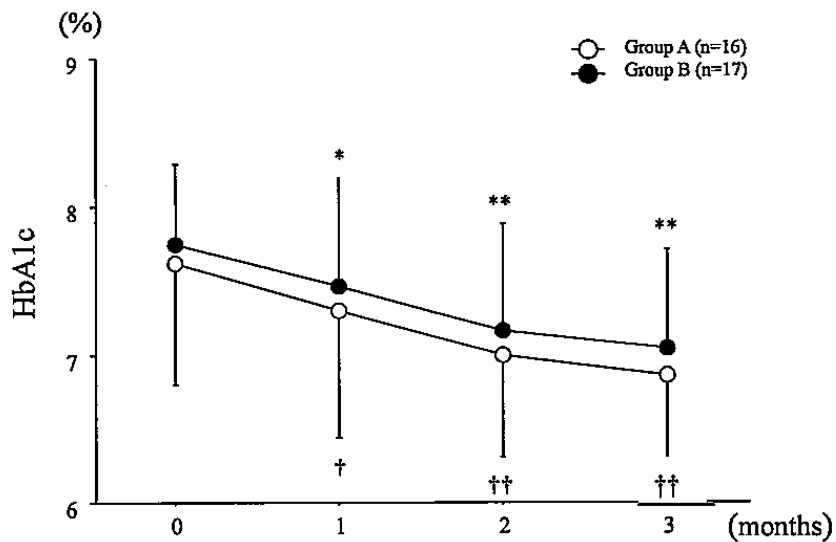


図1 各群の平均 HbA1c の推移 (検討 1)

Group A : 1 日 2 回内服群, Group B : 1 日 3 回内服群

平均±SD で記載.

どの時点でも群間差なし.

† P<0.01, †† P<0.05 VS 開始時 (A 群)

* P<0.05, ** <0.001 VS 開始時 (B 群)

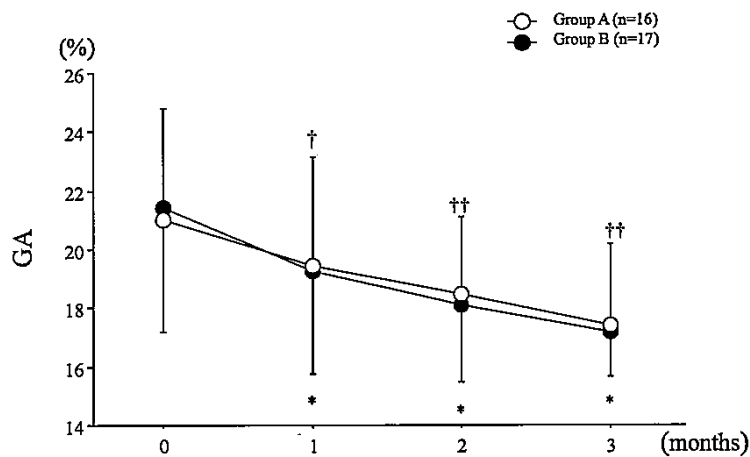


図2 各群の平均 GA の推移 (検討 1)

Group A : 1 日 2 回内服群, Group B : 1 日 3 回内服群

平均±SD で記載.

どの時点でも群間差なし.

† P<0.01, †† P<0.05 VS 開始時 (A 群)

* P<0.001 VS 開始時 (B 群)

[考察]

レパグリニド最小用量 0.25mg/回, 1 日 2 回投与は 1 日 3 回投与とほぼ同等の有効性と安全性を有することが示唆された. 昼の内服薬は, 飲み忘れる率が高いといわれている. 服薬アドヒアランスが低くなるおそれのある患者には 1 日 2 回投与も検討しうることが示唆された.

既報では, 日本人 2 型糖尿病患者を対象にレパグリニドを投与(単独投与)した際の有効性に関する検討があり, 本検討の 2 倍の 1 回 0.5mg 投与(1.5mg/日)で HbA1c が 1.17%改善したと報告されている(Kawamori R et al., 2012). 本検討において, 米国最高用量の 1/16 に相当するレパグリニド(0.25mg/回)の投与量で HbA1c を約 0.7%改善させるという効果が確認でき, 既報と矛盾しない結果であった.

本検討と上記報告から, 日本人患者では欧米人患者よりもレパグリニドの有効性が高く, 半量以下の用量で同等の血糖コントロール改善効果を得られると推察される.

その理由は前述のように, 日本人 2 型糖尿病患者の主病態がインスリン分泌低下にあるためと推察される. さらに, 1 日 2 回内服群で 3 回内服群とほぼ同じ血糖コントロール改善効果が得られたのは, レパグリニドが他のグリニド薬に比べ作用時間が長いことも一因と考えられる.

本検討は, 少数例の検討であること, 脱落例が多いこと, 観察期間の短さ等の **limitation** があるが, レパグリニド 1 回 0.25mg を投与した際の有効性と安全性に関する報告はこれまでなく, また, 1 日 2 回投与で 1 日 3 回投与と同等の血糖コントロール改善効果を示唆する結果が得られえた点から意義ある研究であったと考える.

引用文献

Kawamori R, Kaku K, Hanafusa T, Kashiwabara D, Kageyama S, Hotta N(2012). Efficacy and safety of repaglinide vs nateglinide for treatment of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest.* 3, 302-308.

Novo Nordisk Inc. Prandin (package insert). Version 12. New Jersey: Novo Nordisk Inc, 2011.
www.novo-pi.com/prandin.pdf (2011, accessed 8 June 2014).

Raskin P, Lewin A, Reinhardt R, Lyness W(2009). Repaglinide/Metformin Fixed-Dose Combination Study Group. Twice-daily and three-times-daily dosing of a repaglinide/metformin fixed-dose combination tablet provide similar glycaemic control. *Diabetes Obes Metab.* 11, 947-952.

Taniguchi A, Nakai Y, Fukushima M, Kawamura H, Imura H, Nagata I, Tokuyama K(1992). Pathogenic factors responsible for glucose intolerance in patients with NIDDM. *Diabetes.* 41, 1540-1546.

Welch S, Gebhart SS, Bergman RN, Phillips LS(1990). Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 71, 1508-1518.

論文目録

主論文

Kamiyama H, Aoki K, Nakajima S, Shinoda K, Kamiko K, Taguri M, and Terauchi Y(2014). Effect of repaglinide therapy administered twice or thrice daily for 3 months on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. J Int Med Res. 42, 1150-1160.

副論文

Hiroshi Kamiyama, Kazutaka Aoki, Shigeru Nakajima, Kazuaki Shinoda, Kazunari Kamiko, Masataka Taguri and Yasuo Terauchi. Effect of switching from sulphonylurea to repaglinide twice or three times daily for 4 months, on glycaemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. submitted

参考論文

Aoki K, Kamiyama H, Yoshimura K, Shibuya M, Masuda K, Terauchi Y(2012). Miglitol administered before breakfast increased plasma active glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels after lunch in patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin. Acta Diabetol. 49, 225-230.

Aoki K, Kamiyama H, Masuda K, Togashi Y, Terauchi Y(2013). Mosapride citrate, a 5-HT₄ receptor agonist, increased the plasma active and total glucagon-like peptide-1 levels in non-diabetic men. Endocr J.60, 493-499. Epub 2012 Dec 18.